

# Inflammation hypothalamique et dérégulations de la balance énergétique : focus sur les chimiokines

Ophélie Le Thuc<sup>1,2</sup> et Carole Rovère<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université Côte d'Azur, CNRS, Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, 06560 Valbonne, France

<sup>2</sup> Helmholtz Diabetes Center (HDC) & German Center for Diabetes Research (DZD), Helmholtz Zentrum München & Division of Metabolic Diseases, Technische Universität München, Munich, Germany

Auteur correspondant : Carole Rovère, [rovere@ipmc.cnrs.fr](mailto:rovere@ipmc.cnrs.fr)

Reçu le 5 novembre 2016

**Résumé** – L'hypothalamus est une aire cérébrale clé dans la régulation de la balance énergétique. Il contrôle notamment la prise alimentaire et les dépenses énergétiques en intégrant des signaux humoraux, neuraux ainsi que des informations directement données par les différents nutriments. Les neurones et les cellules gliales hypothalamiques agissent de concert pour réguler dans le temps et l'espace les fonctions métaboliques de l'hypothalamus. De ce fait, il a été postulé que l'inflammation hypothalamique pourrait induire des dérégulations du comportement alimentaire, comme la perte de poids involontaire ou l'obésité. Parmi les facteurs inflammatoires qui pourraient entraîner des dysfonctionnements du contrôle hypothalamique de la balance énergétique, la famille des chimiokines retient l'attention. En effet, les chimiokines, connues pour leur rôle chemoattractant des cellules immunitaires au site enflammé, ont notamment été proposées comme effecteurs de neuromodulation. Ainsi, elles pourraient perturber l'activité cellulaire ainsi que la synthèse et/ou la sécrétion de multiples neurotransmetteurs/médiateurs, dérégulant de fait la balance énergétique. Ici, nous reviendrons sur les preuves illustrant la possibilité qu'ont les chimiokines d'affecter le fonctionnement de circuits neuropeptidiques de l'hypothalamus participant à la régulation du métabolisme. Notamment, dans un contexte de perte de poids involontaire, nous avons récemment montré le rôle majeur de la signalisation CCL2/CCR2 au niveau central dans l'adaptation métabolique et comportementale à une inflammation aiguë, par action sur les neurones hypothalamiques exprimant le peptide orexigène *Melanin-Concentrating Hormone* (MCH). Par ailleurs, nous évoquerons des résultats qui suggèrent que des chimiokines, en particulier CCL5, pourraient aussi déréguler ces circuits hypothalamiques et provoquer un effet inverse, participant éventuellement au développement d'une obésité.

**Mots clés** : Neuroinflammation / hypothalamus / chimiokines / balance énergétique / maladies métaboliques

**Abstract** – Hypothalamic inflammation and energy balance deregulations: focus on chemokines.

The hypothalamus is a key brain region in the regulation of energy balance. It especially controls food intake and both energy storage and expenditure through integration of humoral, neural and nutrient-related signals and cues. Hypothalamic neurons and glial cells act jointly to orchestrate, both spatially and temporally, regulated metabolic functions of the hypothalamus. Thus, the existence of a causal link between hypothalamic inflammation and deregulations of feeding behavior, such as involuntary weight-loss or obesity, has been suggested. Among the inflammatory mediators that could induce deregulations of hypothalamic control of the energy balance, chemokines represent interesting candidates. Indeed, chemokines, primarily known for their chemoattractant role of immune cells to the inflamed site, have also been suggested capable of neuromodulation. Thus, chemokines could disrupt cellular activity

together with synthesis and/or secretion of multiple neurotransmitters/mediators that are involved in the maintenance of energy balance. Here, we relate, on one hand, recent results showing the primary role of the central chemokinergic signaling CCL2/CCR2 for metabolic and behavioral adaptation to high-grade inflammation, especially loss of appetite and weight, through its activity on hypothalamic neurons producing the orexigenic peptide Melanin-Concentrating Hormone (MCH) and, on the other hand, results that suggest that chemokines could also deregulate hypothalamic neuropeptidergic circuits to induce an opposite phenotype and eventually participate in the onset/development of obesity.

In more details, we will emphasize a study recently showing, in a model of high-grade acute inflammation of LPS injection in mice, that central CCL2/CCR2 signaling is of primary importance for several aspects explaining weight loss associated with inflammation: after LPS injection, animals lose weight, reduce their food intake, increase their fat oxidation (thus energy consumption from fat storage). . . These inflammation-induced metabolic and behavioral changes are reduced when central CCR2 signaling is disrupted either pharmacologically (by a specific inhibitor of CCR2) or genetically (in mice deficient for CCR2). This underlines the importance of this signaling in inflammation-related weight loss. We further determined that the LPS-induced and CCR2-mediated weight loss depends on the direct effect of CCR2 activation on MCH neurons activity. Indeed, the MCH neurons express CCR2, and the application of CCL2 on brain slices revealed that activation of CCR2 actually depolarizes MCH neurons and induces delays and/or failures of action potential emission. Furthermore, CCL2 is able to reduce KCl-evoked MCH secretion from hypothalamic explants. Taken together, these results demonstrate the role of the central CCL2/CCR2 signaling in metabolic and behavioral adaptation to inflammation.

On the other hand, this first description of how the chemokinergic system can actually modulate the activity of the hypothalamic regulation of energy balance, but also some less advanced studies and some unpublished data, suggest that some other chemokines, such as CCL5, could participate in the development of the opposite phenotype, that is to say obesity.

**Key words:** Neuroinflammation / hypothalamus / chemokines / energy balance / metabolic diseases

## Abréviations

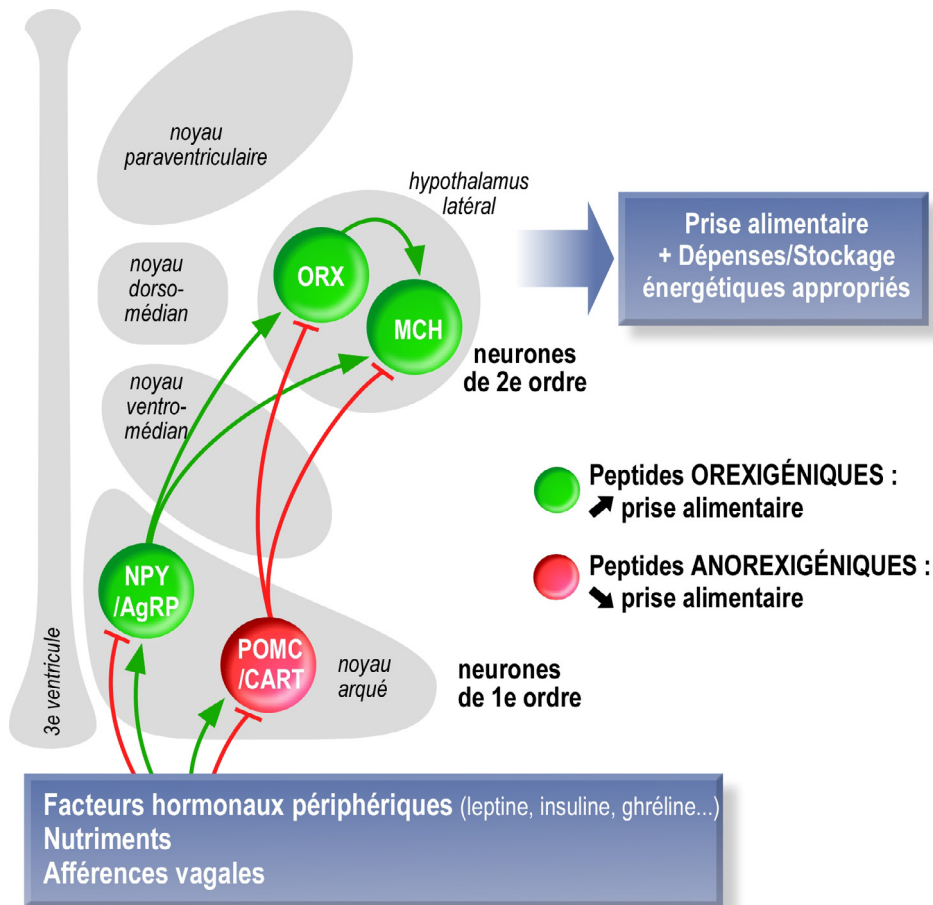
AMPK	adénosine monophosphate protéine kinase
BHE	barrière hématoencéphalique
CCL2	<i>Chemokin Ligand 2</i>
CCL5	<i>Chemokin Ligand 5</i>
CCR2	<i>Chemokin Receptor 2</i>
HFD	<i>High-Fat Diet</i>
ICV	intra-cérébro-ventriculaire
IL-1 $\beta$	interleukine-1 bêta
LPS	lipopolysaccharide
MCH	<i>Melanin-Concentrating Hormone</i>
OCV	organes circumventriculaires
ORX	orexine
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
TA	tissu adipeux
TLR4	récepteur du LPS
TNF- $\alpha$	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>

## 1 Introduction

La balance énergétique est finement régulée grâce à une communication bidirectionnelle entre le cerveau et les organes périphériques. Une aire cérébrale est particulièrement importante dans cette régulation : l'hypothalamus. Celui-ci abrite, dans ses différents noyaux, diverses populations de neurones produisant des peptides pouvant être orexigènes ou anorexigènes. L'activité de ces circuits neuropeptidiques est notamment modulée par des signaux périphériques neuraux, hormonaux ou encore par les nutriments eux-mêmes (figure 1).

Ainsi, il est aisé de proposer que la fonction des circuits neuropeptidiques hypothalamiques est perturbée dans les dérégulations du comportement alimentaire, qu'il s'agisse d'une perte d'appétit ou d'une surconsommation de nourriture. Ceci a été confirmé par de nombreuses études, qu'elles soient lésionnelles, pharmacologiques, génétiques, . . .

De manière intéressante, l'inflammation hypothalamique a d'ores et déjà été liée à des dérégulations de la balance énergétique : de forte intensité, elle a pu



**Fig. 1.** Régulation homéostatique du comportement alimentaire : schéma simplifié résumant les réseaux neuropeptidergiques hypothalamiques impliqués. Des signaux donnant des indications sur le statut énergétique d'un organisme sont émis depuis la périphérie et sont intégrés dans un premier temps par des neurones de premier ordre situés dans le noyau arqué, produisant soit des neuropeptides orexigènes, le neuropeptide Y (NPY) et l'*Agouti-related peptide* (AgRP), soit des peptides anorexigènes, la pro-opiomélanocortine (POMC) et le *Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript* (CART). Ces neurones projettent vers des neurones de second ordre, tels que les neurones produisant les peptides orexigènes, l'orexine (ORX) et la *melanin-concentrating hormone* (MCH) dans l'hypothalamus latéral. L'intégration des signaux périphériques par ces systèmes neuropeptidergiques participe à la régulation homéostatique du comportement alimentaire et au maintien d'un poids adapté en assurant une prise alimentaire ainsi que des apports et des dépenses énergétiques appropriés. *En vert : neurones produisant des peptides orexigènes ; en rouge : neurones produisant des peptides anorexigènes.*

être associée à une perte de poids involontaire ou, au contraire, de faible intensité, elle a été associée à l'obésité (Velloso *et al.*, 2008 ; Braun & Marks, 2010).

Or, ces perturbations du comportement alimentaire représentent des problèmes de santé publique majeurs, notamment l'obésité, dont la principale cause est une consommation excessive de nourriture. En effet, l'obésité, qui ne cesse de se développer depuis la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, est fréquemment associée, entre autres, au diabète, aux maladies cardiovasculaires, à des pathologies hépatiques, à des cancers... qui peuvent être fatals. D'autre part, une perte d'appétit consécutive à certaines pathologies inflammatoires

comme les cancers, en entraînant un déficit en ressources énergétiques, peut entraver la guérison.

De ce fait, comprendre les mécanismes moléculaires qui lient inflammation hypothalamique et dérégulations du comportement alimentaire pourrait à terme permettre d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles.

Comme indiqué précédemment, nous nous intéresserons plus précisément à l'inflammation hypothalamique. Dans le cas de la perte de poids, l'inflammation primaire est le plus souvent systémique, une conséquence d'une affection primaire. En ce qui concerne l'inflammation hypothalamique et l'obésité,

ce sujet est encore débattu même si les dernières études suggèrent que l'inflammation hypothalamique précéderait l'inflammation périphérique associée à l'état obèse.

Il reste intéressant de connaître les voies de communication existant entre la périphérie et le cerveau, notamment en cas d'inflammation systémique. Les plus souvent décrites sont la voie neurale (qui implique notamment le nerf vague, qui comporte des récepteurs aux cytokines, et le complexe dorso-vagal) et la voie humorale (les cytokines circulantes surexprimées en cas d'inflammation peuvent se fixer sur leurs récepteurs situés à la membrane des cellules endothéliales ou encore atteindre le cerveau au niveau des organes circumventriculaires (OCV) et des plexus choroïdes où la barrière hématoencéphalique (BHE) est incomplète, ou encore atteindre directement le cerveau, en profitant de la perméabilité accrue de la BHE causée par l'inflammation) (Wispeley *et al.*, 1988). Cependant, il faut aussi considérer la voie cellulaire, avec infiltration de cellules immunitaires et activation de cellules microgliales dans le parenchyme, ou encore la voie du microbiote par exemple.

Les études qui se sont appliquées à identifier des médiateurs inflammatoires permettant la communication bi-directionnelle entre cerveau et périphérie, en particulier en cas d'inflammation, se sont le plus souvent intéressées au rôle des cytokines. Or, dans les dérégulations de la prise alimentaire et du poids, il a été suggéré que l'inflammation centrale est plus importante que l'inflammation périphérique, notamment dans les modèles d'inflammation induite par le lipopolysaccharide (LPS) bactérien et que ces effets ne nécessitent pas la signalisation des cytokines périphériques.

Au niveau central, une classe de médiateurs pro-inflammatoires pourrait être aussi, sinon plus, intéressante que les cytokines canoniques telles que l'interleukine-1 bêta (IL-1 $\beta$ ), l'IL-6 ou le *Tumor Necrosis Factor* alpha (TNF- $\alpha$ ), dans la dérégulation des circuits hypothalamiques contrôlant la balance énergétique : il s'agit des chimiokines, une sous-classe de cytokines, petites protéines (8-14kDa) se liant à l'héparine et d'abord décrites et connues pour leurs propriétés chimioattractrices des cellules immunitaires au site lésé. Cela n'exclut pas le rôle primordial de ces cytokines, mais il s'agit d'identifier d'éventuels acteurs en aval de celles-ci, liant ces cytokines et les adaptations fonctionnelles et comportementales à l'inflammation.

En effet, les chimiokines et leurs récepteurs sont soupçonnés d'être des médiateurs majeurs des effets de la neuroinflammation, depuis l'attraction des cellules immunitaires, jusqu'aux changements comportementaux. Mise à part leur participation à la réponse immunitaire, les chimiokines et leurs récepteurs (ou

« système chimiokinergique ») sont exprimés constitutivement dans le cerveau, et ce de manière spécifique, tant en termes de régions que de types cellulaires, à l'image des systèmes de neurotransmetteurs ou neuropeptidergiques (van der Meer *et al.*, 2000 ; Banisadr *et al.*, 2002). De plus, le système chimiokinergique interagit avec les systèmes de neurotransmetteurs et de neuropeptides (Adler & Rogers, 2005 ; Rostène *et al.*, 2011) et des études récentes suggèrent que le système chimiokinergique est capable de neuromodulation directe (Guyon *et al.*, 2005a ; 2005b ; Callewaere *et al.*, 2006). Ainsi, le système chimiokinergique pourrait être responsable des changements comportementaux associés à l'inflammation.

Dans cette revue, nous présenterons des résultats qui étayent l'hypothèse selon laquelle certaines chimiokines pourraient participer à la dérégulation de la balance énergétique et du poids : d'une part, nous nous intéresserons principalement au rôle de la signalisation centrale CC motif *Chemokine Ligand 2* (CCL2)/CC motif *Chemokine Receptor 2* (CCR2) dans le cas d'une perte d'appétit et de poids et d'autre part, nous évoquerons des pistes concernant des chimiokines qui pourraient participer à la mise en place et/ou au développement de l'obésité, notamment la chimiokine CC motif *Chemokine Ligand 5* (CCL5).

## 2 Inflammation et perte de poids involontaire

Une perte de poids traduit de manière générale un déséquilibre de la balance énergétique en faveur des dépenses face aux apports. Une perte de poids involontaire peut donc être expliquée par une diminution de la prise alimentaire mais aussi par une augmentation des dépenses énergétiques (par augmentation du métabolisme de base, exemple la thermogénèse).

Un amaigrissement involontaire peut avoir des causes multiples. Il est parfois symptôme d'une maladie sous-jacente grave comme un cancer, et est particulièrement inquiétant s'il équivaut à ou dépasse 10 % en un an.

Dans la grande majorité des cas, on peut associer un amaigrissement involontaire à des troubles psychiques pouvant entraîner une perte d'appétit durable, et donc un amaigrissement, tels que la dépression. La consommation abusive de certaines substances (drogues, alcool et certains médicaments) peut aussi entraîner un amaigrissement involontaire. Par ailleurs, le vieillissement est souvent associé à une perte d'appétit induisant à terme une malnutrition sévère, et évidemment, un amaigrissement.

Cependant, comme mentionné précédemment, une perte de poids involontaire peut avoir des causes organiques : maladies du système digestif (ex. maladie de Crohn, maladie cœliaque où la perte de poids est liée

à la malabsorption des aliments, ulcère digestif...), pathologies cardio-vasculaires, endocriniennes, auto-immunes, infectieuses (ex. infections au VIH, hépatite, tuberculose...), neurologiques (ex. démence, maladie de Parkinson...), cancers... Dans le cas du cancer, la perte de poids est un des premiers symptômes, 40 % des patients ayant rapporté une perte de poids durant les mois précédents leur diagnostic. On notera que la majorité des causes organiques mentionnées ci-dessus sont des maladies ayant en commun d'être associées à une inflammation de « haut-grade », c'est-à-dire de forte intensité.

De manière intéressante, mêmes bénins et temporaires, de nombreux états pathologiques peuvent être fortement inflammatoires et sont accompagnés par une perte d'appétit, ou « anorexie ». Cette anorexie appartient à une réponse classique de défense d'un organisme vis-à-vis d'une infection, d'une lésion, etc, qualifiée de « comportement de maladie » (ou *sickness behavior* chez les anglo-saxons). Le comportement de maladie implique des changements comportementaux variés, en particulier au niveau de l'humeur et de l'homéostasie énergétique, qui se développent en parallèle à l'infection ou à une autre pathologie.

À l'image des autres stratégies adoptées par l'organisme pour favoriser la guérison, l'anorexie est normalement temporaire et bénéfique. Cependant, dans le cas de maladies chroniques telles que les cancers, la perte d'appétit et de poids peut perdurer et l'état du sujet se dégrade encore davantage (malaises hypoglycémiques, aménorrhée chez la femme, ou encore une décalcification fragilisant les os et la chute de dents). Si l'anorexie, quels que soient son type et ses causes, se prolonge trop longtemps, les sujets malades peuvent basculer vers un état de cachexie, un état de maigreur pathologique accompagnée d'une asthénie profonde et d'une dysfonction des organes. Une perte d'appétit trop prolongée peut même être mortelle.

On peut supposer alors que l'inflammation, ici de haut-grade, pourrait perturber le bon fonctionnement des systèmes hypothalamiques concernés, et donc la régulation du comportement alimentaire. Or, en raison des conséquences graves que peut avoir une anorexie irrésolue, il est important de mieux comprendre les mécanismes liant l'inflammation et les centres cérébraux de la régulation de l'homéostasie énergétique car, si le lien entre inflammation de haut-grade et perte d'appétit et de poids est établi et reconnu depuis longtemps, les mécanismes moléculaires sous-jacents n'ont pas encore été totalement résolus.

## 2.1 Les cytokines et la perte de poids involontaire

Comme mentionné précédemment, à ce jour, la littérature s'est principalement intéressée au rôle des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-

1 $\beta$ , l'IL-6 et le TNF- $\alpha$ , dans la dérégulation du contrôle de la balance énergétique dans le syndrome d'anorexie-cachexie.

Il a été montré que la production des cytokines pro-inflammatoires est induite par des agents infectieux affectant les organes périphériques, notamment par l'injection d'un composant de la paroi bactérienne, le lipopolysaccharide (LPS), molécule la plus couramment utilisée pour modéliser un comportement de maladie et l'anorexie associée à l'inflammation (Alexander & Rietschel, 2001). Ces cytokines pro-inflammatoires participent à l'induction du comportement de maladie. Par ailleurs, certaines études suggèrent un rôle fondamental des médiateurs pro-inflammatoires au niveau central par rapport au niveau périphérique, notamment par des aspects cinétiques suivant l'injection centrale ou périphérique de certaines cytokines (Kent *et al.*, 1992; Banks *et al.*, 2001).

De nombreuses études se sont intéressées à l'IL-1 $\beta$  et ont montré que son injection intra-cérébro-ventriculaire (ICV) induit de profonds changements comportementaux chez les rongeurs (Spadaro & Dunn, 1990). Par ailleurs, le rôle capital de la signalisation des cytokines au niveau central a été confirmé par exemple par le fait que l'injection centrale de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 $\beta$  prévient les effets induits par l'injection périphérique de la cytokine (Kent *et al.*, 1992a, 1992b). Par ailleurs, des études suggèrent que des inducteurs d'inflammation tels que le LPS ne sont pas capables d'induire directement un comportement de maladie et nécessitent des acteurs en aval comme les cytokines. Par exemple, l'injection centrale d'IL-1 $\beta$  induit un comportement de maladie chez des souris dont le récepteur TLR4 du LPS est non fonctionnel, au contraire de l'injection centrale du LPS (Johnson *et al.*, 1997; Segreti *et al.*, 1997).

Comme mentionné précédemment les cytokines, qui participent à l'induction et à la régulation du comportement de maladie au niveau central, peuvent être libérées dans la circulation par les cellules immunitaires et transportées au niveau cérébral en raison de la perméabilité accrue de la BHE causée par l'inflammation (Wispeley *et al.*, 1988) ou être directement produites par les neurones et les cellules gliales dans le système nerveux central (SNC) (Hopkins & Rothwell, 1995; Rothwell & Hopkins, 1995; Licinio & Wong, 1997; Sternberg, 1997; Haslett, 1998; Mantovani *et al.*, 1998). Dans le contexte de maladies systémiques, les effets centraux de ces cytokines semblent indépendants du lieu de leur sécrétion. Rappelons que depuis la périphérie, les cytokines ont deux voies principales d'action sur le cerveau : une voie neurale et une voie humorale. La plupart des cytokines agissent de manière paracrine au niveau du site d'infection, suggérant que les afférences

neurales pourraient être la cible de cytokines pro-inflammatoires. Il est intéressant de noter que le nerf vague contient des cellules immunitaires capables de produire notamment de l'IL-1 $\beta$  en réponse au LPS. Or, les neurones sensoriels du nerf vague expriment des récepteurs à l'IL-1 $\beta$ , et cette cytokine stimule son activité (Konsman *et al.*, 2002). Des expériences de vagotomie ont démontré l'importance du nerf vague dans la transmission d'informations depuis la périphérie vers le cerveau : par exemple, après injection de LPS ou d'IL-1 $\beta$  en périphérie, les afférences vagues sont impliquées dans l'induction du comportement de maladie, dans l'activation neurale du tronc cérébral, de l'hypothalamus et des structures limbiques.

L'administration chronique de cytokines permet de reproduire les caractéristiques du syndrome d'anorexie-cachexie (Gelin *et al.*, 1991; Moldawer *et al.*, 1992; Matthys & Billiau, 1997; Tisdale, 1997; Mantovani *et al.*, 1998) alors que le blocage de la signalisation de l'une d'entre elles, comme le TNF, par l'utilisation d'anticorps neutralisants, en inhibe le développement (Sherry *et al.*, 1989; Noguchi *et al.*, 1996; Matthys & Billiau, 1997). De manière comparable, l'administration d'un antagoniste du récepteur de l'IL-1 $\beta$  prévient l'anorexie dans des modèles animaux de cancer (Laviano *et al.*, 2000). Des études suggèrent que l'IL-1 $\beta$  endogène du cerveau est un médiateur de l'anorexie induite par le LPS, par action sur l'expression de cytokines dans l'hypothalamus (Layé *et al.*, 2000). De plus, il semble que l'IL-1 $\beta$  puisse agir sur les neurones à pro-opiomélanocortine (POMC) du noyau arqué (ARC) (Scarlett *et al.*, 2007) alors que le TNF- $\alpha$  augmenterait indirectement les dépenses énergétiques *via* la signalisation  $\beta$ 3 adrénergique au niveau du tissu adipeux brun (thermogenèse) (Arruda *et al.*, 2011). Dans différentes approches, le fait d'interférer avec des acteurs de l'inflammation hypothalamique et empêche la perte de poids chez des animaux modèles d'anorexie : pour exemple, l'inhibition de l'AMPK (adénosine monophosphate protéine kinase) dans l'hypothalamus réduit l'inflammation hypothalamique, ce qui s'accompagne d'une augmentation de la prise alimentaire dans l'anorexie associée au cancer, permettant une meilleure survie générale (Ropelle *et al.*, 2007). De plus, l'administration de ghréline, hormone stimulant l'appétit, augmente donc la prise alimentaire, et est accompagnée par une diminution de l'IL-1 $\beta$  (DeBoer *et al.*, 2007).

Si l'on se focalise sur le modèle d'anorexie induite par le LPS, il est intéressant de souligner que des études suggèrent que cette perte d'appétit est indépendante des afférences vagues et qu'elle dépend uniquement de mécanismes inflammatoires centraux, alors que les effets centraux du LPS périphérique pour-

raient être, entre autres, médiés par des cytokines et/ou *via* les récepteurs au LPS exprimés par certaines cellules du cerveau (Ueta *et al.*, 2007; Wisse *et al.*, 2007). En effet, les cellules microgliales expriment le TLR4, récepteur du LPS. Or, Hines et ses collaborateurs ont montré que bloquer la signalisation du TLR4 empêche l'activation de la microglie, inhibe la production de cytokines et prévient le développement du comportement de maladie induit par le LPS périphérique (Hines *et al.*, 2013).

Les changements dans les expressions géniques de neuropeptides hypothalamiques anorexigènes et orexigènes chez des souris ou des rats injectés en intrapéritonéal (IP) avec du LPS ont été examinés (Gayle *et al.*, 1999; Sergeev *et al.*, 2001; Ogimoto *et al.*, 2006). De manière générale, le LPS périphérique semble réduire, dans un premier temps, l'expression des peptides orexigènes et au contraire, augmenter celle des peptides anorexigènes. Dans des phases plus tardives, l'expression des peptides orexigènes augmente de nouveau, favorisant probablement la prise alimentaire et compensant ainsi la perte de poids. Cependant, les médiateurs liant l'inflammation et ses conséquences au niveau des systèmes centraux régulant l'homéostasie énergétique, et finalement le poids, n'ont pas été identifiés de manière certaine et la nature des neuromédiateurs responsables des effets centraux de l'IL-1 $\beta$  a été peu décrite.

De ce fait, les chimiokines peuvent représenter des candidats intéressants à étudier.

## 2.2 La signalisation centrale de la chimiokine CCL2 et de son récepteur CCR2 dans la perte de poids involontaire

Une étude récente de notre laboratoire s'est intéressée à l'anorexie et à la perte de poids induite par le LPS, avec l'objectif d'identifier éventuellement des chimiokines qui pourraient perturber les circuits hypothalamiques régulant la prise alimentaire et la balance énergétique de manière plus générale (Le Thuc *et al.*, 2016).

Tout d'abord, à la suite d'une injection ICV de LPS chez la souris, nous avons examiné l'expression génique de différents médiateurs pro-inflammatoires dans l'hypothalamus et nous avons pu d'une part confirmer que le LPS provoque une inflammation comme en atteste la surexpression de divers médiateurs pro-inflammatoires, et d'autre part, en nous concentrant davantage sur les chimiokines, notre focus, nous avons pu déterminer que ce sont des chimiokines ligands des récepteurs CCR2 et CCR5 qui étaient principalement surexprimées.

Parmi ces chimiokines surexprimées, la chimiokine CCL2 (aussi connue sous le nom de *Monocyte Chemoattractant Protein 1*, MCP1) a particulièrement retenu notre attention. En effet, celle-ci était apparue

comme particulièrement importante dans la neuroinflammation induite par le LPS périphérique (Thompson *et al.*, 2008; Conductier *et al.*, 2010; Cazareth *et al.*, 2014). De ce fait, nous avons choisi de nous concentrer sur la signalisation, au niveau central, de CCL2 et de son unique récepteur CCR2 pour la suite de nos études.

Nous avons par la suite montré que la signalisation centrale de CCR2 est effectivement indispensable aux changements adaptatifs métaboliques et comportementaux induits par le LPS. En effet, la perte de poids induite par le LPS en ICV chez la souris est réduite de manière significative par la co-injection, avec le LPS, d'un antagoniste spécifique du CCR2, l'INCB3344, notamment dans les phases précoces (6–8 h post-injection). De manière comparable, l'injection de LPS chez des souris déficientes en CCR2 (KO CCR2) induit une perte de poids moindre par rapport à la même injection chez les animaux témoins. Par exemple, à 26h post-injection, cette perte de poids est deux fois moins importante chez les souris KO CCR2 que chez les souris contrôles.

Pour aller plus loin dans l'analyse de l'effet de l'inflammation induite par le LPS au niveau métabolique et du comportement alimentaire et de l'implication de la signalisation CCL2/CCR2, nous avons réalisé des expériences en cages métaboliques. De cette manière, nous avons pu montrer que l'injection centrale de LPS induit effectivement une diminution de la prise alimentaire, une diminution de l'activité locomotrice, une augmentation de l'oxydation des lipides et un changement de substrat énergétique en faveur des lipides par rapport aux glucides (ces deux derniers points illustrant vraisemblablement l'utilisation accrue des stocks énergétiques situés dans le tissu adipeux sous forme de lipides), notamment dans les phases précoces (0-12h post-injection). De la même façon, cette expérience a pu démontrer qu'interférer avec la signalisation centrale du CCR2, par co-injection ICV de LPS et d'INCB3344, permet effectivement de réduire significativement ces effets. Ainsi, il apparaît que la signalisation centrale de CCL2/CCR2 est impliquée dans l'impact de l'inflammation sur la prise alimentaire mais aussi sur l'utilisation des substrats énergétiques en périphérie.

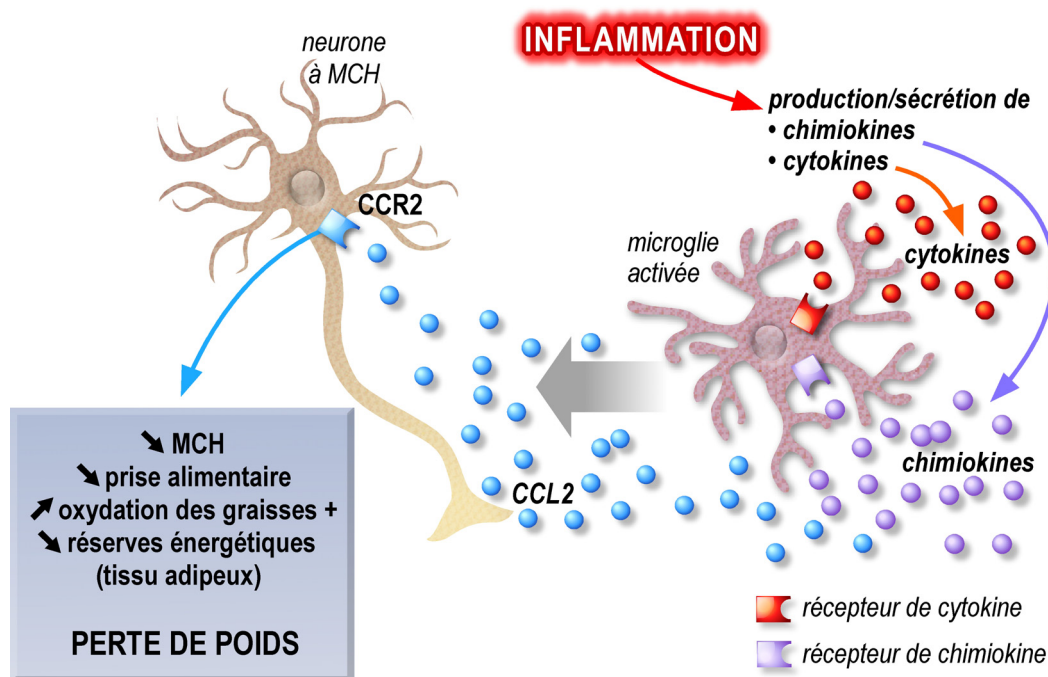
Pour expliquer les effets de la signalisation CCR2 centrale sur les adaptations métaboliques à l'inflammation, nous avons cherché une cible potentielle dans les systèmes neuropeptidergiques hébergés par l'hypothalamus et qui participent à la régulation de la balance énergétique. Nous avons donc commencé par étudier l'expression génique des neuropeptides connus, après injection ICV de LPS. Nos résultats indiquent que dans les phases précoces (1h post-injection), et de manière transitoire, au niveau des peptides produits par les neurones dits de premier ordre, le peptide ano-

rexigène POMC est surexprimé, à l'inverse des peptides orexigènes NPY et AgRP dont l'expression est diminuée de moitié. Par ailleurs, en ce qui concerne les peptides produits par les neurones de second ordre localisés dans l'hypothalamus latéral, on a pu observer une diminution de l'expression génique et protéique, plus tardive (18-24h post-injection) et durable, des peptides orexigènes MCH et orexine (ORX). Par la suite, nous avons démontré que l'injection ICV de la chimiokine CCL2 était capable, comme le LPS, d'induire une neuroinflammation, comme en atteste une surexpression de cytokines pro-inflammatoires ou encore de la CCL2 elle-même, mais aussi, de manière très intéressante, de diminuer l'expression des deux peptides MCH et ORX.

Nous avons ensuite étudié l'expression du récepteur CCR2 sur les neurones à MCH et ORX dans l'hypothalamus latéral et avons détecté l'expression de celui-ci sur environ 70 % des neurones à MCH mais absolument pas sur ceux à ORX, indiquant probablement la spécificité d'un axe CCL2/CCR2-MCH.

Nous avons voulu explorer davantage les effets de CCL2/CCR2 sur les neurones à MCH et notre travail a montré que la co-injection de LPS et de l'INCB3344 ainsi que l'injection de LPS chez les souris KO CCR2 permettent de bloquer en grande partie les effets du LPS sur l'expression de la MCH (à hauteur de 80 % environ à 18h post-injection). Il apparaît donc que l'inhibition du système MCH par le LPS dépend principalement de la signalisation centrale du CCR2. Pour aller plus loin, d'un point de vue mécanistique, nous avons montré par des expériences d'électrophysiologie que l'application de CCL2 sur des tranches de cerveau induit une légère hyperpolarisation des neurones à MCH, diminuant alors leur excitabilité. De plus, il semble que CCL2 induise des délais et/ou des échecs dans l'émission de potentiels d'action par les neurones à MCH, par diminution de la résistance membranaire. De plus, nous avons étudié l'effet de la signalisation CCL2/CCR2 sur la sécrétion du peptide MCH par des expériences de périfusion d'explants hypothalamiques : la sécrétion de MCH induite par un traitement au KCl était totalement inhibée par l'application conjointe de KCl et de CCL2, un effet bloqué par l'INCB3344. On notera par ailleurs que nous avons confirmé encore davantage la spécificité de la voie CCL2/CCR2-MCH puisque CCL2 n'affecte pas la sécrétion d'ORX dans le même paradigme.

Il apparaît donc que l'axe CCL2/CCR2 au niveau central, en cas d'inflammation de haut-grade, soit capable d'agir directement sur les neurones produisant le peptide orexigène MCH en diminuant leur activité ainsi que la sécrétion et l'expression du peptide. Ceci a pour conséquence de réduire la prise alimentaire des animaux et d'augmenter l'utilisation des réserves



**Fig. 2.** Mode d'action putatif de la voie de signalisation CCL2/CCR2 sur les neurones à MCH dans un modèle de perte de poids induite par une injection centrale de LPS. L'inflammation hypothalamique est caractérisée par la surexpression de médiateurs inflammatoires comme les cytokines et les chimiokines. Il est possible que celles-ci se lient à leurs récepteurs exprimés par les cellules gliales telles que la microglie, qui alors activée, peut produire encore davantage de cytokines et chimiokines dont CCL2. Cependant, il n'est pas exclu que la chimiokine CCL2 soit produite par les neurones. Nos résultats suggèrent que CCL2 pourrait agir directement sur les neurones à MCH dans l'hypothalamus latéral par liaison à son récepteur exprimé par ces neurones. Ceci induirait la diminution de l'activité des neurones à MCH et la sécrétion de ce neuropeptide, ce qui s'accompagne d'une perte d'appétit, d'une augmentation de l'oxydation des graisses traduisant probablement une diminution des réserves énergétiques dans le tissu adipeux et donc une perte de poids.

énergétiques. Ainsi, l'axe central CCL2/CCR2, par action sur les neurones à MCH, est un acteur majeur de la perte d'appétit et de poids associé à l'inflammation induite par le LPS (figure 2).

Cette étude est la première à démontrer le rôle d'une chimiokine, au niveau central, dans les dérégulations de la balance énergétique par action directe sur des systèmes neuropeptidergiques hypothalamiques clés.

De manière très intéressante, nos expériences de périfusion suggèrent que le CCL2 endogène puisse participer, en conditions normales, à la régulation du système MCH et donc à celle de la balance énergétique en conditions normales. En effet, dans la condition d'un traitement des explants hypothalamiques avec KCl et INCB3344 seul, on observe une libération plus importante encore de MCH.

### 3 Inflammation et obésité

L'inflammation est associée à une autre dérégulation de la prise alimentaire et du poids corporel : l'obésité.

Cependant, à la différence de l'inflammation associée à la perte de poids involontaire, celle-ci est dite de faible intensité, ou « de bas-grade ».

L'obésité se caractérise par un excès de masse grasse, réparti dans tout l'organisme, et pouvant nuire à la santé (Organisation Mondiale de la Santé). Un individu est considéré comme obèse dès lors que son Indice de Masse Corporelle (IMC,  $\text{IMC} (\text{kg}/\text{m}^2) = \text{poids} (\text{kg})/\text{taille}^2 (\text{m}^2)$ ) est supérieur ou égal à 30.

À l'échelle mondiale, près de 13 % de la population était obèse en 2014 et la prévalence de l'obésité a doublé entre 1980 et 2014. En France, d'après l'étude Obépi Roche de 2012, on pouvait compter 32,3 % des adultes français comme étant en surpoids, et 15 % comme obèses.

L'obésité inquiète car elle est un facteur de risque pour des maladies chroniques comme les maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, cardiopathies, accidents vasculaires cérébraux...), le diabète, la stéatose hépatique, des maladies respiratoires, les troubles musculo-squelettiques (arthrose...), certains cancers (endomètre, sein, côlon...), des troubles

neurodégénératifs. L'obésité a aussi été associée à la dépression dont elle peut être la cause et/ou la conséquence. Par ailleurs, l'obésité infantile, dont la progression est alarmante, peut favoriser des difficultés respiratoires, une hypertension artérielle, l'apparition de marqueurs de maladies cardiovasculaires, des fractures ou encore une résistance à l'insuline et des problèmes psychologiques. Tous ces aspects augmentent à leur tour le risque de mort prématurée et d'incapacité à l'âge adulte.

L'obésité représente donc un problème de santé publique majeur. Il est important d'en connaître les causes et les mécanismes.

Il y a des aspects génétiques qui peuvent expliquer ou favoriser le développement d'une obésité. Par ailleurs, l'obésité peut être consécutive à une pathologie primaire et/ou à son traitement (facteurs hormonaux et/ou psychologiques, médicaments, etc),... mais la cause la plus répandue est l'environnement. Ceci englobe les problèmes actuels de sédentarité croissante et de surconsommation de régimes hypercaloriques, où l'excès de calories provient majoritairement des lipides.

Mais, pour comprendre l'obésité, il est intéressant de noter le rôle majeur joué par l'inflammation, périphérique et centrale, dans la mise en place et/ou le développement de l'obésité et de ses comorbidités.

Rappelons alors que l'inflammation associée à une perte de poids est de haut-grade, l'inflammation associée à l'obésité est, au contraire, de bas-grade. Il est aussi important de noter le caractère chronique de l'inflammation associée à l'obésité. En regard de l'obésité, l'inflammation a surtout, et largement, été décrite dans les tissus et organes périphériques (tissu adipeux, foie, pancréas, etc). Cependant, plus récemment, il a été démontré qu'un régime hypercalorique de courte durée, induit une inflammation au niveau de l'hypothalamus, qui est maintenue dans les modèles d'obésité nutritionnelle.

### 3.1 Inflammation périphérique et obésité

Inflammation et obésité ont été rapprochées depuis déjà longtemps. Il faut noter que l'inflammation liée à l'obésité n'est pas « classique » puisqu'on ne peut pas lui associer les signes cardinaux de rougeur, gonflement, chaleur et douleur. De plus, l'inflammation classique est normalement associée à une augmentation du métabolisme, comme nous l'avons par ailleurs illustré ci-dessus. L'inflammation liée à l'obésité est donc de nature différente. Tout d'abord, on peut la qualifier d'aseptique. En effet, dans la majorité des cas, elle est causée par la consommation excessive de certains nutriments; ainsi, on peut considérer le déclencheur de l'inflammation de l'obésité comme étant de nature métabolique. De plus, au moins en périphérie, les cellules affectées les premières par l'inflammation et qui

la maintiennent sont des cellules « spécialisées » dans le métabolisme : adipocytes, hépatocytes, cellules  $\beta$ -pancréatiques, myocytes, par exemple (mais aussi les neurones des systèmes peptidergiques impliqués dans la régulation du comportement alimentaire, comme nous le verrons plus loin). Ainsi, on qualifie souvent cette inflammation d'« inflammation métabolique ».

Les caractéristiques de l'inflammation associée à l'obésité, en périphérie tout du moins, sont : i) d'être métabolique – elle est induite par les nutriments et est orchestrée par les cellules « métaboliques » –; ii) d'être de bas-grade, avec une expression modérée et locale de médiateurs inflammatoires; iii) de créer un milieu altéré où la « composition » des tissus en cellules immunitaires favorise un environnement tissulaire inflammatoire; et iv) de maintenir dans le temps cet état inflammatoire, sans résolution apparente.

Par ailleurs, l'inflammation métabolique périphérique associée à l'obésité est délétère à de nombreux niveaux et si elle est conséquence de mauvaises habitudes alimentaires favorisant le phénotype obèse, l'inflammation elle-même favorise les dysfonctionnements tissulaires qui participent eux-aussi au développement de l'obésité, notamment une résistance à l'insuline et à la leptine.

### 3.2 Inflammation hypothalamique et obésité

Dans le contexte d'obésité nutritionnelle, les voies inflammatoires ne sont pas uniquement activées dans les tissus périphériques; elles le sont aussi dans des aires centrales participant au contrôle du métabolisme énergétique, notamment au niveau de l'hypothalamus.

Quels sont les signaux induisant cette inflammation? Est-ce une cause ou une conséquence de l'obésité?

Le lien entre obésité nutritionnelle et inflammation hypothalamique a été décrit d'abord par de Souza et ses collaborateurs (2005). Ces auteurs ont démontré que chez le rat, la consommation d'un régime hyperlipidique (*High-Fat Diet*, HFD) pendant 4 mois active des voies inflammatoires dans l'hypothalamus médio-basal, comme JNK et NF- $\kappa$ B, entraînant la production de cytokines pro-inflammatoires canoniques comme IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  et IL-6, ainsi que des défauts de signalisation de l'insuline et de la leptine. Ces observations à propos de l'inflammation hypothalamique associée à l'obésité nutritionnelle ont été confirmées chez le rat, la souris obèse et les primates non humains (Zhang *et al.*, 2008; Kleinridders *et al.*, 2009; Posey *et al.*, 2009; Grayson *et al.*, 2010; Holland *et al.*, 2011; Thaler *et al.*, 2012; Maric *et al.*, 2014; Morselli *et al.*, 2014; Valdearcos *et al.*, 2014; Weissmann *et al.*, 2014).

Fait très intéressant : des études ont montré que l'inflammation induite par la consommation

de régimes hyperlipidiques, répondant vraisemblablement à la surnutrition, se développe beaucoup plus rapidement dans l'hypothalamus que dans les tissus périphériques. En effet, l'inflammation dans le tissu adipeux (TA) n'est observable qu'après plusieurs semaines ou même mois par exemple, alors que dans l'hypothalamus, la consommation d'un HFD pendant une période beaucoup plus restreinte de 24 à 72 h suffit à induire la surexpression de cytokines pro-inflammatoires et une gliose (activation et prolifération des cellules gliales telles que microglie et astrocytes), signe d'inflammation dans le cerveau (Thaler *et al.*, 2012).

Ainsi, il semble que l'inflammation induite par l'excès de nutriments dans l'hypothalamus précède la mise en place de l'obésité, ainsi que l'inflammation et les perturbations métaboliques en périphérie. On peut supposer alors que l'inflammation hypothalamique joue un rôle dans la modulation métabolique normale, et surtout qu'elle est un acteur majeur dans le développement de la physiopathologie induite par la surnutrition.

Quel est le signal qui déclenche l'inflammation hypothalamique ? Ce serait l'excès de nutriments, régulateurs physiologiques majeurs des réseaux neuronaux hypothalamiques, qui induirait la mise en place d'une inflammation au niveau de l'hypothalamus. D'autres études attribuent le déclenchement de l'inflammation hypothalamique aux acides gras saturés (AGS), notamment ceux à longue chaîne, du fait de leur accumulation dans l'hypothalamus lors de la consommation d'un HFD. D'autres mécanismes ont été proposés comme participants éventuels à l'inflammation hypothalamique associée à la surnutrition, tel que le stress du réticulum endoplasmique (Zhang *et al.*, 2008 ; Hotamisligil, 2010 ; Purkayastha *et al.*, 2011). De même, le stress oxydatif pourrait être un facteur initiateur et participer au maintien de l'inflammation hypothalamique induite par la nutrition. De fait, en périphérie, le stress oxydatif, avec la production de ROS (*reactive oxygen species*), précède des perturbations métaboliques sévères et la résistance à l'insuline (Matsuzawa-Nagata *et al.*, 2008). Or, le cerveau utilise à lui seul une grande quantité de l'oxygène et des calories consommées par le corps, le rendant particulièrement vulnérable à la production excessive de ROS et au stress oxydatif. En effet, les mitochondries produisent naturellement des ROS en conditions physiologiques, notamment lors de l'oxydation des nutriments tels que le glucose ou les acides gras (Leloup *et al.*, 2011), une production excessive de ROS dans l'hypothalamus se produit alors chez le rat obèse, ce qui altère non seulement la détection locale du glucose mais aussi la réponse physiologique associée, comme la sécrétion d'insuline en périphérie (Colombani *et al.*, 2009). Enfin, l'autopha-

gie est une autre piste possible. C'est un processus cellulaire permettant l'élimination d'éléments cytoplasmiques et d'organelles endommagés afin de maintenir une homéostasie interne et une intégrité structurale et joue aussi un rôle clé dans les réponses cellulaires au stress métabolique. Dans des conditions de surnutrition, le stress du réticulum endoplasmique et le stress oxydatif peuvent induire l'autophagie (Butler & Bahr, 2006 ; Yorimitsu *et al.*, 2006). Perturber les voies de l'autophagie peut augmenter la prise alimentaire et le poids, en association avec la suractivation de la voie IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B dans l'hypothalamus, illustrant la connexion entre les voies autophagiques et inflammatoires dans l'hypothalamus.

Dans ce contexte, un certain nombre d'études se sont intéressées aux conséquences neuronales de la surnutrition, mais ont aussi décrit les réponses des cellules gliales (microglie et astrocytes en particulier) qui prolifèrent et sont activées (gliose) lors de la consommation d'un HFD. Or, ces cellules, une fois activées, sont capables elles-mêmes de produire des médiateurs pro-inflammatoires comme les cytokines et les chimiokines.

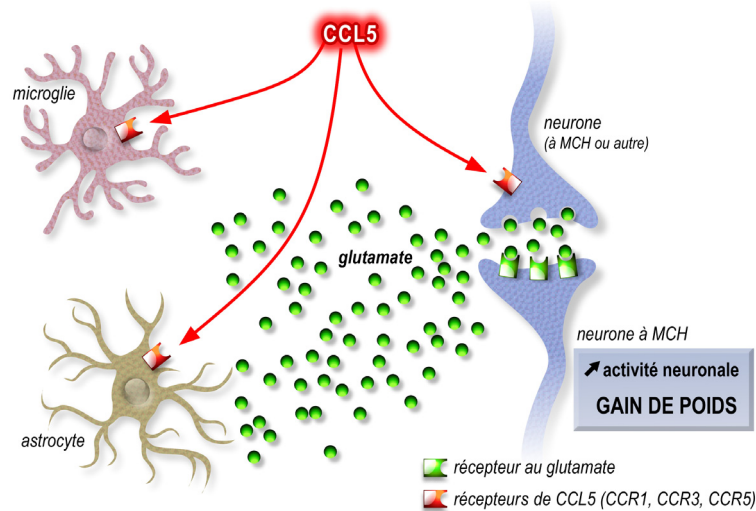
Quelles qu'en soient les raisons et la source, en cas d'obésité, il y a surexpression de médiateurs pro-inflammatoires au niveau de l'hypothalamus. Compte tenu des rôles qu'on peut leur attribuer, on peut se poser la question suivante : des chimiokines ne pourraient-elles pas, à l'image de CCL2, perturber le bon fonctionnement des systèmes neuropeptidiques impliqués dans la régulation de la balance énergétique, pour favoriser la prise alimentaire et donc le développement de l'obésité ?

Ainsi, nous avons pu identifier la chimiokine CCL5 comme candidat potentiel.

### 3.3 La chimiokine CCL5 au niveau central et dans le développement de l'obésité

La chimiokine CCL5 a d'ores-et-déjà été associée à l'inflammation liée à l'obésité, en périphérie (Wu *et al.*, 2007 ; Zeyda & Stulnig, 2009 ; Keophiphath *et al.*, 2010).

Par ailleurs, une étude réalisée en commun avec l'équipe du Dr Karine Clément nous a permis d'identifier la chimiokine CCL5 comme la seule dont les niveaux sériques semblent être corrélés à l'apport calorique chez des patients ayant subi une chirurgie bariatrique de type *bypass* gastrique Roux-en-Y : les patients obèses ont initialement un taux sérique de CCL5 près de 8 fois supérieur à celui des patients témoins. Après chirurgie, lorsque ces patients réduisent drastiquement leurs apports caloriques, le taux sérique de la chimiokine CCL5 diminue. Ce taux augmente de nouveau après quelques mois, en corrélation avec les apports caloriques chez ces patients (Dalmas *et al.*, 2011).



**Fig. 3.** Mode d'action putatif de la chimiokine CCL5 dans la prise de poids par action sur les neurones à MCH. La chimiokine CCL5 surexprimée lors d'une inflammation hypothalamique pourrait, en se liant à ses récepteurs exprimés par les cellules gliales, induire une sécrétion de glutamate. Celle-ci stimulerait alors l'activité des neurones à MCH. De plus, CCL5 serait aussi susceptible de se lier à des récepteurs exprimés par des neurones, à MCH ou autres, qui libèreraient alors du glutamate, favorisant ainsi l'activité des neurones à MCH et induisant à terme un gain de poids.

Ces premiers résultats ont justifié des études plus approfondies sur le rôle potentiel de CCL5 comme modulateur de l'activité de neurones hypothalamiques régulant la prise alimentaire, pour éventuellement favoriser la mise en place et/ou le développement de l'obésité.

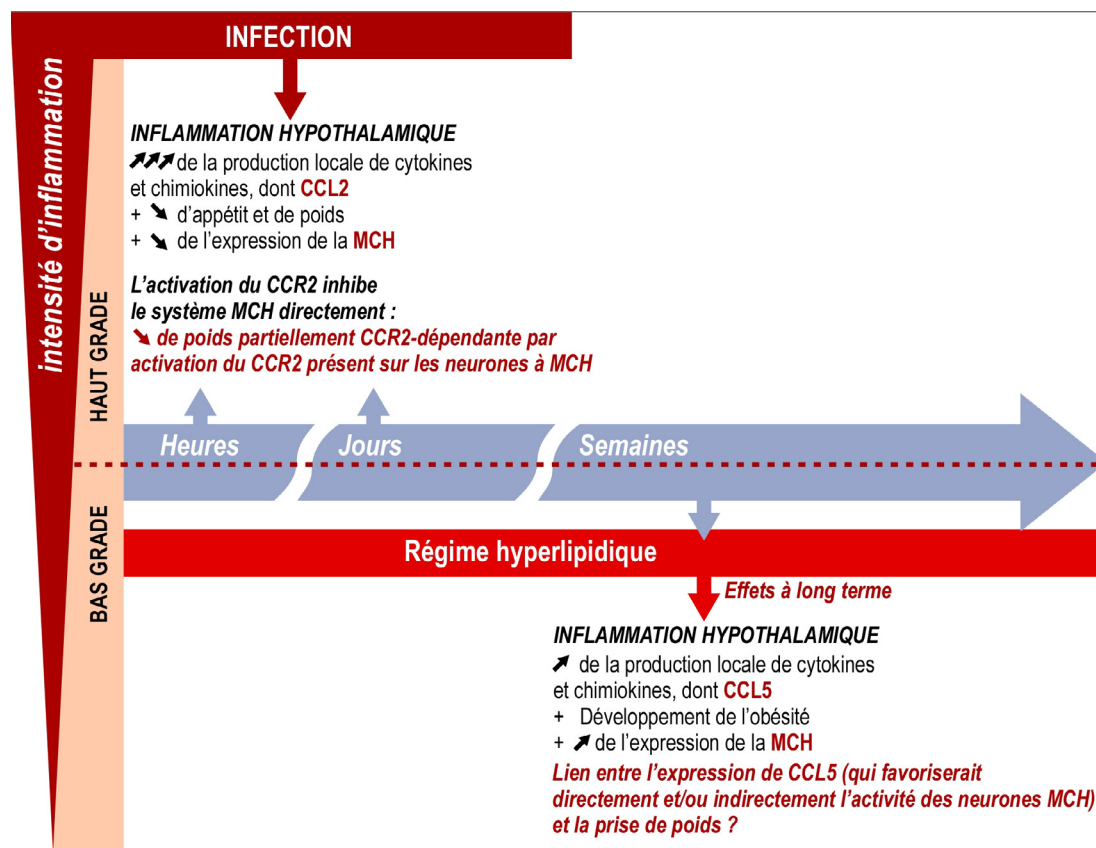
Ainsi, dans un modèle d'obésité nutritionnelle induite chez la souris par la consommation d'un HFD, nous avons pu déterminer qu'il y a inflammation tant au niveau périphérique qu'au niveau hypothalamique, comme en témoigne la surexpression de médiateurs pro-inflammatoires dans le sérum et dans l'hypothalamus (données non publiées, Le Thuc *et al.*, 2014). Parmi les médiateurs pro-inflammatoires surexprimés, les chimiokines, comme CCL5, ont un comportement particulier puisque leur expression n'augmente en périphérie qu'après 12 semaines de régime alors que, dans l'hypothalamus, elles sont déjà surexprimées après 8 semaines de régime (données non publiées, Le Thuc *et al.*, 2014). Cela suggère un rôle particulier dans la mise en place de l'obésité, par leur action au niveau central.

Pour confirmer notre hypothèse selon laquelle CCL5 pourrait effectivement perturber les circuits neuropeptidergiques de l'hypothalamus, nous avons testé en premier lieu l'effet de l'injection centrale (ICV) de CCL5 sur l'expression des peptides orexigènes MCH et ORX. Cette injection aiguë est capable d'augmenter l'expression des deux peptides orexigènes, de manière transitoire pour l'ORX et de manière plus stable et persistante pour la MCH (de 1h post-injection et de 1h à 24h post-injection, res-

pectivement) (données non publiées, Le Thuc *et al.*, 2014). Dans un deuxième temps, nous avons étudié l'effet de CCL5 sur l'activité des neurones à MCH. Nos résultats préliminaires suggèrent que la chimiokine CCL5 est capable de les dépolariser, facilitant donc leur activation, un effet qui serait médié par une libération présynaptique de glutamate (en collaboration avec Anna Pittaluga, Gênes, Italie; données non publiées, Le Thuc *et al.*, 2014) et, par conséquent, la chimiokine CCL5 pourrait modifier l'activité du système orexigène hypothalamique à MCH, dans des modèles aigus.

Nous avons voulu tester ensuite le rôle de CCL5 dans la mise en place et/ou le développement de l'obésité et, de manière intéressante, des expériences ont montré que la déficience en chimiokine CCL5 freine significativement le développement d'une obésité nutritionnelle chez la souris adulte, mais pas chez la souris juvénile, puisque la prise de poids de ces souris est significativement inférieure à celle des souris témoins dès 3 semaines de HFD (données non publiées, Stobbe *et al.*, 2016). Ceci est accompagné par une homéostasie du glucose moins perturbée chez les souris déficientes pour CCL5 (KO CCL5), ainsi que d'une activité locomotrice moins diminuée que chez les animaux témoins (données non publiées, Stobbe *et al.*, 2016).

Dans leur ensemble, ces résultats suggèrent effectivement que la chimiokine CCL5 est importante, au niveau central, dans le développement de l'obésité, probablement par suractivation des neurones hypothalamiques à MCH (figure 3).



**Fig. 4.** Schéma récapitulatif : Liens entre inflammation hypothalamique et dérégulations de poids. *En haut* : lors d'une inflammation hypothalamique de haut-grade induite par le LPS, il y a production locale accrue de cytokines et chimiokines dont la chimiokine CCL2 de manière aiguë (de quelques heures à quelques jours) qui est associée à une perte de poids (une manifestation du comportement de maladie associé à une infection de forte intensité). Cette perte de poids est partiellement dépendante de la voie de signalisation CCL2/CCR2, par inhibition directe des neurones du LHA produisant le peptide orexigène MCH. *En bas* : la consommation prolongée (plusieurs semaines) d'un régime hyperlipidique provoque une inflammation hypothalamique chronique de bas-grade qui est associée au développement de l'obésité ainsi qu'à une surexpression de neuropeptides orexigènes comme la MCH. Par ailleurs, la chimiokine CCL5, dont l'expression est augmentée par une consommation excessive et prolongée de lipides, pourrait participer à la prise de poids induite par l'inflammation hypothalamique en activant le système MCH du LHA.

## 4 Conclusion

En conclusion, les chimiokines ont longtemps été considérées comme des médiateurs capitaux de la réaction inflammatoire, mais plus particulièrement en raison de leur capacité à activer et attirer les cellules immunitaires au site touché. Cependant, au niveau central, la littérature a aussi attribué aux chimiokines et à leurs récepteurs, au-delà de leur rôle dans l'attraction des leucocytes dans le parenchyme cérébral, des rôles importants dans la survie neuronale comme dans la neurotoxicité, le développement cérébral, la communication entre cellules immunitaires et cellules gliales mais aussi dans la communication entre neurones et cellules gliales (puisque tous ces types cellulaires peuvent exprimer les acteurs du système chi-

miokinergique) ainsi que dans la neuromodulation (Callewaere *et al.*, 2006 ; Rostène *et al.*, 2011).

Nos études étayent l'hypothèse selon laquelle les chimiokines sont effectivement capables de moduler l'activité de certains neurones. Nous avons pu démontrer que leur surexpression peut modifier les systèmes neuropeptidergiques de l'hypothalamus qui interviennent dans la régulation de la balance énergétique et la perturber, qu'il s'agisse d'une perte ou d'un gain de poids excessifs (figure 4). Par ailleurs, ceci n'exclut aucunement qu'en conditions physiologiques, les chimiokines soient des acteurs de cette régulation.

Notre étude sur le rôle de la signalisation centrale CCL2/CCR2 est la première à identifier une chimiokine comme cible thérapeutique potentielle

dans la lutte contre les dérégulations de la balance énergétique.

*Remerciements.* Le travail décrit dans cette revue a été soutenu par le CNRS, la Fondation pour la Recherche Médicale (DEQ20150331738 et DRM20101220421), la Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolique et par le Gouvernement Français (Agence Nationale de Recherche, ANR) à travers le projet « Investissements pour le Futur » LABEX SIGNALIFE : référence du programme # ANR-11-LABX-0028-01.

## Références

- Adler, M.W., Rogers, T.J. (2005). Are chemokines the third major system in the brain? *J Leukoc Biol*, 78, 1204-1209.
- Alexander, C., Rietschel, E.T. (2001). Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity. *J Endotoxin Res*, 7, 167-202.
- Arruda, A.P., Milanski, M., Coope, A., Torsoni, A.S., Ropelle, E., Carvalho, D.P., Carnevali, J.B., Velloso, L.A. (2011). Low-grade hypothalamic inflammation leads to defective thermogenesis, insulin resistance, and impaired insulin secretion. *Endocrinology*, 152, 1314-1326.
- Banisadr, G., Quéraud-Lesaux, F., Boutterin, M.C., Pélaprat, D., Zalc, B., Rostène, W., Haour, F., Parsadaniantz, S.M. (2002). Distribution, cellular localization and functional role of CCR2 chemokine receptors in adult rat brain. *J Neurochem*, 81, 257-269.
- Banks, W.A., Farr, S.A., La Scola, M.E., Morley, J.E. (2001). Intravenous human interleukin-1 $\alpha$  impairs memory processing in mice: dependence on blood-brain barrier transport into posterior division of the septum. *J Pharmacol Exp Ther*, 299, 536-541.
- Braun, T.P., Marks, D.L. (2010). Pathophysiology and treatment of inflammatory anorexia in chronic disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 1, 135-145.
- Butler, D., Bahr, B.A. (2006). Oxidative stress and lysosomes: CNS-related consequences and implications for lysosomal enhancement strategies and induction of autophagy. *Antiox Redox Signal*, 8, 185-196.
- Callewaere, C., Banisadr, G., Desarménien, M.G., Mechighel, P., Kitabgi, P., Rostène, W.H., Mélik-Parsadaniantz, S. (2006). The chemokine SDF-1/CXCL12 modulates the firing pattern of vasopressin neurons and counteracts induced vasopressin release through CXCR4. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103, 8221-8226.
- Cazareth, J., Guyon, A., Heurteaux, C., Chabry, J., Petit-Paitel, A. (2014). Molecular and cellular neuroinflammatory status of mouse brain after systemic lipopolysaccharide challenge: importance of CCR2/CCL2 signaling. *J Neuroinflammation*, 11, 132.
- Colombani, A.-L., Carneiro, L., Benani, A., Galinier, A., Jaillard, T., Duparc, T., Offer, G., Lorsignol, A., Magnan, C., Casteilla, L., Pénicaud L, Leloup C. (2009). Enhanced hypothalamic glucose sensing in obesity: alteration of redox signaling. *Diabetes*, 58, 2189-2197.
- Conductier, G., Blondeau, N., Guyon, A., Nahon, J.-L., Rovère, C. (2010). The role of monocyte chemoattractant protein MCP1/CCL2 in neuroinflammatory diseases. *J Neuroimmunol*, 224, 93-100.
- Dalmas, E., Rouault, C., Abdenmour, M., Rovère, C., Rizkalla, S., Bar-Hen, A., Nahon, J.-L., Bouillot, J.-L., Guerre-Millo, M., Clément, K., Poitou C. (2011). Variations in circulating inflammatory factors are related to changes in calorie and carbohydrate intakes early in the course of surgery-induced weight reduction. *Am J Clin Nutri*, 94, 450-458.
- De Souza, C.T. (2005). Consumption of a Fat-Rich Diet Activates a Proinflammatory Response and Induces Insulin Resistance in the Hypothalamus. *Endocrinology*, 146, 4192-4199.
- DeBoer, M.D., Zhu, X.X., Levasseur, P., Meguid, M.M., Suzuki, S., Inui, A., Taylor, J.E., Halem, H.A., Dong, J.Z., Datta, R., Culler, M.D., Marks, D.L. (2007). Ghrelin treatment causes increased food intake and retention of lean body mass in a rat model of cancer cachexia. *Endocrinology*, 148, 3004-3012.
- Gayle, D., Ilyin, S.E., Plata-Salamán, C.R. (1999). Feeding status and bacterial LPS-induced cytokine and neuropeptide gene expression in hypothalamus. *Am J Physiol*, 277, R1188-R1195.
- Gelin, J., Moldawer, L.L., Lönnroth, C., Sherry, B., Chizzonite, R., Lundholm, K. (1991). Role of endogenous tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 for experimental tumor growth and the development of cancer cachexia. *Cancer Res*, 51, 415-421.
- Grayson, B.E., Levasseur, P.R., Williams, S.M., Smith, M.S., Marks, D.L., Grove, K.L. (2010). Changes in melanocortin expression and inflammatory pathways in fetal offspring of nonhuman primates fed a high-fat diet. *Endocrinology*, 151, 1622-1632.
- Guyon, A., Banisadr, G., Rovère, C., Cervantes, A., Kitabgi, P., Melik-Parsadaniantz, S., Nahon, J.L. (2005a). Complex effects of stromal cell-derived factor-1 $\alpha$  on melanin-concentrating hormone neuron excitability. *Eur J Neurosci*, 21, 701-710.
- Guyon, A., Rovère, C., Cervantes, A., Allaëys, I., Nahon, J.L. (2005b). Stromal cell-derived factor-1 $\alpha$  directly modulates voltage-dependent currents of the action potential in mammalian neuronal cells. *J Neurochem*, 93, 963-973.
- Haslett, P.A. (1998). Anticytokine approaches to the treatment of anorexia and cachexia. *Semin Oncol*, 25, 53-57.
- Hines, D.J., Choi, H.B., Hines, R.M., Phillips, A.G., MacVicar, B.A. (2013). Prevention of LPS-Induced Microglia Activation, Cytokine Production and Sickness Behavior with TLR4 Receptor Interfering Peptides. *PLoS ONE*, 8, e60388.

- Holland, W.L., Bikman, B.T., Wang, L.-P., Yuguang, G., Sargent, K.M., Bulchand, S., Knotts, T.A., Shui, G., Clegg, D.J., Wenk, M.R., Yuguang G. (2011). Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. *J Clin Invest*, 121, 1858-1870.
- Hopkins, S.J., Rothwell, N.J. (1995). Cytokines and the nervous system. I: Expression and recognition. *Trends Neurosci*, 18, 83-88.
- Hotamisligil, G.S. (2010). Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*, 140, 900-917.
- Johnson, R.W., Gheusi, G., Segreti, S., Dantzer, R., Kelley, K.W. (1997). C3H/HeJ mice are refractory to lipopolysaccharide in the brain. *Brain Res*, 752, 219-226.
- Kent, S., Bluthé, R.M., Dantzer, R., Hardwick, A.J., Kelley, K.W., Rothwell, N.J., Vannice, J.L. (1992a). Different receptor mechanisms mediate the pyrogenic and behavioral effects of interleukin 1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89, 9117-9120.
- Kent, S., Kelley, K.W., Dantzer, R. (1992b). Effects of lipopolysaccharide on food-motivated behavior in the rat are not blocked by an interleukin-1 receptor antagonist. *Neurosci Lett*, 145, 83-86.
- Kent, S., Bluthé, R.-M., Kelley, K.W., Dantzer, R. (1992c). Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends Pharmacol Sci*, 13, 24-28.
- Keophipath, M., Rouault, C., Divoux, A., Clément, K., Lacasa, D. (2010). CCL5 promotes macrophage recruitment and survival in human adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30, 39-45.
- Kleinridders, A., Schenten, D., Konner, A.C., Belgardt, B.F., Mauer, J., Okamura, T., Wunderlich, F.T., Medzhitov, R., Bruning, J.C. (2009). MyD88 Signaling in the CNS Is Required for Development of Fatty Acid-Induced Leptin Resistance and Diet-Induced Obesity. *Cell Metabolism*, 10, 249-259.
- Konsman, J.P., Parnet, P., Dantzer, R. (2002). Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Trends Neurosci*, 25, 154-159.
- Laviano, A., Gleason, J.R., Meguid, M.M., Yang, Z.J., Cangiano, C., Rossi Fanelli, F. (2000). Effects of intraventricular mianserin and IL-1ra on meal number in anorectic tumor-bearing rats. *J Investig Med*, 48, 40-48.
- Layé, S., Gheusi, G., Cremona, S., Combe, C., Kelley, K., Dantzer, R., Parnet, P. (2000). Endogenous brain IL-1 mediates LPS-induced anorexia and hypothalamic cytokine expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 279, R93-R98.
- Le Thuc, O., Blondeau, N., Rouaud, F., Poitou, C., Clément, K., Guyon, A., Pittaluga, A., Heurteaux, C., Nahon, J.-L., Rovère, C. (2014). Role of the Chemokine RANTES/CCL5 in the Establishment of High-Fat Diet-Induced Obesity in Mice. *9<sup>th</sup> FENS Forum of Neuroscience, Milan*.
- Le Thuc, O., Cansell, C., Bourourou, M., Denis, R.G., Stobbe, K., Devaux, N., Guyon, A., Cazareth, J., Heurteaux, C., Rostène, W., Luquet, S., Blondeau, N., Nahon, J.L., Rovère C. (2016). Central CCL2 signaling onto MCH neurons mediates metabolic and behavioral adaptation to inflammation. *EMBO Rep*, e201541499.
- Leloup, C., Casteilla, L., Carrière, A., Galinier, A., Benani, A., Carneiro, L., Pénicaud, L. (2011). Balancing mitochondrial redox signaling: a key point in metabolic regulation. *Antiox Red Signal*, 14, 519-530.
- Licinio, J., Wong, M.L. (1997). Pathways and mechanisms for cytokine signaling of the central nervous system. *J Clin Invest*, 100, 2941-2947.
- Mantovani, G., Macciò, A., Lai, P., Massa, E., Ghiani, M., Santona, M.C. (1998). Cytokine involvement in cancer anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate on cytokine downregulation and improvement of clinical symptoms. *Crit Rev Oncog*, 9, 99-106.
- Maric, T., Woodside, B., Luheshi, G.N. (2014). The effects of dietary saturated fat on basal hypothalamic neuroinflammation in rats. *Brain Behav Immun*, 36, 35-45.
- Matsuzawa-Nagata, N., Takamura, T., Ando, H., Nakamura, S., Kurita, S., Misu, H., Ota, T., Yokoyama, M., Honda, M., Miyamoto, K.-I., Kaneko, S. (2008). Increased oxidative stress precedes the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and obesity. *Metab Clin Exp*, 57, 1071-1077.
- Matthys, P., Billiau, A. (1997). Cytokines and cachexia. *Nutrition*, 13, 763-770.
- Moldawer, L.L., Rogy, M.A., Lowry, S.F. (1992). The role of cytokines in cancer cachexia. *J Parenter Enteral Nutr*, 16, 43S-49S.
- Morselli, E., Fuente-Martín, E., Finan, B., Kim, M., Frank, A., García-Cáceres, C., Navas, C.R., Gordillo, R., Neinast, M., Kalainayakan, S.P., Li D.L., Gao Y., Yi C.X., Hahner L., Palmer B.F., Tschöp M.H., Clegg, D.J. (2014). Hypothalamic PGC-1 $\alpha$  protects against high-fat diet exposure by regulating ER $\alpha$ . *Cell Rep*, 9, 633-645.
- Noguchi, Y., Yoshikawa, T., Matsumoto, A., Svaninger, G., Gelin, J. (1996). Are cytokines possible mediators of cancer cachexia? *Surg Today*, 26, 467-475.
- Ogimoto, K., Harris, M.K., Wisse, B.E. (2006). MyD88 is a key mediator of anorexia, but not weight loss, induced by lipopolysaccharide and interleukin-1 beta. *Endocrinology*, 147, 4445-4453.
- Posey, K.A., Clegg, D.J., Printz, R.L., Byun, J., Morton, G.J., Vivekanandan-Giri, A., Pennathur, S., Baskin, D.G., Heinecke, J.W., Woods, S.C., Schwartz M.W., Niswender K.D. (2009). Hypothalamic proinflammatory lipid accumulation, inflammation, and insulin resistance in rats fed a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 296, E1003-E1012.

- Purkayastha, S., Zhang, H., Zhang, G., Ahmed, Z., Wang, Y., Cai, D. (2011). Neural dysregulation of peripheral insulin action and blood pressure by brain endoplasmic reticulum stress. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108, 2939-2944.
- Ropelle, E.R., Pauli, J.R., Zecchin, K.G., Ueno, M., de Souza, C.T., Morari, J., Faria, M.C., Velloso, L.A., Saad, M.J.A., Carvalheira, J.B.C. (2007). A central role for neuronal adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase in cancer-induced anorexia. *Endocrinology*, 148, 5220-5229.
- Rostène, W., Dansereau, M.-A., Godefroy, D., Van Steenwinckel, J., Réaux-Le Goazigo, A., Mélik-Parsadaniantz, S., Apartis, E., Hunot, S., Beaudet, N., Sarret, P. (2011). Neurochemokines: a menage a trois providing new insights on the functions of chemokines in the central nervous system. *J Neurochem*, 118, 680-694.
- Rothwell, N.J., Hopkins, S.J. (1995). Cytokines and the nervous system II: Actions and mechanisms of action. *Trends Neurosci*, 18, 130-136.
- Scarlett, J.M., Jobst, E.E., Enriori, P.J., Bowe, D.D., Batra, A.K., Grant, W.F., Cowley, M.A., Marks, D.L. (2007). Regulation of central melanocortin signaling by interleukin-1 beta. *Endocrinology*, 148, 4217-4225.
- Segreti, J., Gheusi, G., Dantzer, R., Kelley, K.W., Johnson, R.W. (1997). Defect in interleukin-1beta secretion prevents sickness behavior in C3H/HeJ mice. *Physiol Behav*, 61, 873-878.
- Sergeyev, V., Broberger, C., Hökfelt, T. (2001). Effect of LPS administration on the expression of POMC, NPY, galanin, CART and MCH mRNAs in the rat hypothalamus. *Brain Res Mol Brain Res*, 90, 93-100.
- Sherry, B.A., Gelin, J., Fong, Y., Marano, M., Wei, H., Cerami, A., Lowry, S.F., Lundholm, K.G., Moldawer, L.L. (1989). Anticachectin/tumor necrosis factor-alpha antibodies attenuate development of cachexia in tumor models. *FASEB J*, 3, 1956-1962.
- Spadaro, F., Dunn, A.J. (1990). Intracerebroventricular administration of interleukin-1 to mice alters investigation of stimuli in a novel environment. *Brain Behav Immun*, 4, 308-322.
- Sternberg, E.M. (1997). Neural-immune interactions in health and disease. *J Clin Invest*, 100, 2641-2647.
- Stobbe, K., Le Thuc, O., Colson, C., Blondeau, N., Nahon, J.-L., Rovère, C. (2016). Effects of lipid nature on the establishment of a diet-induced obesity in mice. Role of chemokine RANTES/CCL5. *41<sup>e</sup> colloque de la SNE, Corte*.
- Thaler, J.P., Yi, C.-X., Schur, E.A., Guyenet, S.J., Hwang, B.H., Dietrich, M.O., Zhao, X., Sarruf, D.A., Izgur, V., Maravilla, K.R., Nguyen, H.T., Fischer, J.D., Matsen, M.E., Wisse, B.E., Morton, G.J., Horvath, T.L., Baskin, D.G., Tschöp, M.H., Schwartz, M.W. (2012). Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest*, 122, 153-162.
- Thompson, W.L., Karpus, W.J., Van Eldik, L.J. (2008). MCP-1-deficient mice show reduced neuroinflammatory responses and increased peripheral inflammatory responses to peripheral endotoxin insult. *J Neuroinflammation*, 5, 35.
- Tisdale, M.J. (1997). Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst*, 89, 1763-1773.
- Ueta, Y., Hashimoto, H., Onuma, E., Takuwa, Y., Ogata, E. (2007). Hypothalamic neuropeptides and appetite response in anorexia-cachexia animal. *Endocr J*, 54, 831-838.
- Valdearcos, M., Robblee, M.M., Benjamin, D.I., Nomura, D.K., Xu, A.W., Koliwad, S.K. (2014). Microglia Dictate the Impact of Saturated Fat Consumption on Hypothalamic Inflammation and Neuronal Function. *Cell Rep*, 9, 2124-2138.
- van der Meer, P., Ulrich, A.M., González-Scarano, F., Lavi, E. (2000). Immunohistochemical analysis of CCR2, CCR3, CCR5, and CXCR4 in the human brain: potential mechanisms for HIV dementia. *Exp Mol Pathol*, 69, 192-201.
- Velloso, L.A., Araújo, E.P., de Souza, C.T. (2008). Diet-induced inflammation of the hypothalamus in obesity. *Neuroimmunomodulation*, 15, 189-193.
- Weissmann, L., Quaresma, P.G.F., Santos, A.C., de Matos, A.H.B., Pascoal, V.D.B., Zanotto, T.M., Castro, G., Guadagnini, D., da Silva, J.M., Velloso, L.A., Bittencourt, J.C., Lopes-Cendes I., Saad, M.J., Prada, P.O. (2014). IKK $\epsilon$  is key to induction of insulin resistance in the hypothalamus, and its inhibition reverses obesity. *Diabetes*, 63, 3334-3345.
- Wispelwey, B., Lesse, A.J., Hansen, E.J., Scheld, W.M. (1988). Haemophilus influenzae lipopolysaccharide-induced blood brain barrier permeability during experimental meningitis in the rat. *J Clin Invest*, 82, 1339-1346.
- Wisse, B.E., Ogimoto, K., Tang, J., Harris, M.K., Raines, E.W., Schwartz, M.W. (2007). Evidence that lipopolysaccharide-induced anorexia depends upon central, rather than peripheral, inflammatory signals. *Endocrinology*, 148, 5230-5237.
- Wu, H., Ghosh, S., Perrard, X.D., Feng, L., Garcia, G.E., Perrard, J.L., Sweeney, J.F., Peterson, L.E., Chan, L., Smith, C.W., Ballantyne, C.M. (2007). T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. *Circulation*, 115, 1029-1038.
- Yorimitsu, T., Nair, U., Yang, Z., Klionsky, D.J. (2006). Endoplasmic reticulum stress triggers autophagy. *J Biol Chem*, 281, 30299-30304.
- Zeyda, M., Stulnig, T.M. (2009). Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance – A Mini-Review. *Gerontology*, 55, 379-386.
- Zhang, X., Zhang, G., Zhang, H., Karin, M., Bai, H., Cai, D. (2008). Hypothalamic IKKbeta/NF-kappaB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell*, 135, 61-73.